

**POLYSACCHARIDE MICROSPHERES FOR THE PULMONARY DELIVERY OF DRUGS****Patent number:** JP2000510100T**Publication date:** 2000-08-08**Inventor:****Applicant:****Classification:****- international:** A61K9/16; A61K31/485; A61K31/727; A61K38/22; A61K38/23; A61K38/27; A61K9/16; A61K31/485; A61K31/726; A61K38/22; A61K38/23; A61K38/27; (IPC-1-7): A61K9/50; A61K9/72; A61K31/485; A61K31/7088; A61K38/00; A61K38/17; A61K38/21; A61K38/22; A61K38/23; A61K38/27; A61K38/28; A61K38/44; A61K47/36**- european:** A61K9/00M20B; A61K9/16H6F; A61K31/485; A61K31/70W10; A61K31/727; A61K38/22; A61K38/23; A61K38/27**Application number:** JP19970534130T 19970324**Priority number(s):** WO1997GB00808 19970324; GB19960006188 19960323**BEST AVAILABLE COPY****Also published as:**WO9735562 (A1)  
EP0895473 (A1)  
US2001007665 (A1)  
GB2325162 (A)  
EP0895473 (B1)

more &gt;&gt;

**Report a data error here**

Abstract not available for JP2000510100T

Abstract of corresponding document: **US2001007665**

There is provided improved compositions for the delivery of pharmacological agents to the respiratory tract of a mammal to provide improved peripheral deposition and systemic uptake wherein a therapeutic agent is incorporated into a polysaccharide microparticle through a process of spray drying.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

**AS**

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2000-510100

(P2000-510100A)

(43) 公表日 平成12年8月8日 (2000.8.8)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/50		A 6 1 K 9/50	
9/72		9/72	
31/485		31/485	
31/7088		31/70	6 2 3
38/00		47/36	
	審査請求 未請求	予備審査請求 有	(全 38 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平9-534130  
(86) (22) 出願日 平成9年3月24日 (1997.3.24)  
(85) 翻訳文提出日 平成10年9月22日 (1998.9.22)  
(86) 国際出願番号 P C T / G B 9 7 / 0 0 8 0 8  
(87) 国際公開番号 W O 9 7 / 3 5 5 6 2  
(87) 国際公開日 平成9年10月2日 (1997.10.2)  
(31) 優先権主張番号 9 6 0 6 1 8 8 . 2  
(32) 優先日 平成8年3月23日 (1996.3.23)  
(33) 優先権主張国 イギリス (G B)

(71) 出願人 ウエスト、ファルマシューティカル、サー  
ビシズ、ドラッグ、デリバリー、アンド、  
クリニカル、リサーチ、センター、リミテ  
ッド  
イギリス国ノッチンガム、ユニバーシテ  
ィ、プールバード、ノッチンガム、サイエ  
ンス、アンド、テクノロジー、パーク、ア  
ルバート、アインシュタイン、センター  
(72) 発明者 リズベス、イリウム  
イギリス国ノッチンガム、ザ、パーク、カ  
ベンディッシュ、クレセント、ノース、19  
(74) 代理人 弁理士 佐藤 一雄 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医薬物質の肺送達のためのポリサッカライド微小球

(57) 【要約】

改良された末梢沈着および全身的摂取をもたらすため  
の、哺乳類の呼吸器管への薬理学的薬剤送達用の改良組  
成物が提供され、治療薬剤はスプレー乾燥法によりポリ  
サッカライド微粒子中に組み込まれる。

**【特許請求の範囲】**

1. 改良された末梢沈着および全身的摂取をもたらすために、哺乳類の呼吸器管へ薬理的薬剤を送達するための組成物であって、その治療剤がスプレー乾燥法を通じてポリサッカライド中に組み込まれてなる組成物。

2. 薬理的薬剤が局所または全身的治療を意図したポリペプチドまたはタンパク質である、請求項1記載の組成物。

3. 薬理的薬剤が、インスリン、カルシトニン、副甲状腺ホルモン、黄体形成ホルモン放出ホルモン、もしくはそれらの類似体、インターフェロン、デスマプレッシン、スーパーオキシドジスムターゼ、レプチン、エリスロポイエチン、ソマトスタチン、コロニー刺激因子（G-CSF、GM-CSF）、コレシストキニンまたは成長ホルモンである、請求項1記載の組成物。

4. 薬理的薬剤がインスリンまたはカルシトニンである、請求項3記載の組成物。

5. 薬理的薬剤がインスリンである、請求項4記載の組成物。

6. 薬理的薬剤が低分子量ヘパリンである、請求項1記載の組成物。

7. 薬理的薬剤がオレゴヌクレオチドまたはDNAである、請求項1記載の組成物。

8. 薬理的薬剤が極性鎮痛薬剤またはそれらの極性代謝産物である、請求項1記載の組成物。

9. 極性鎮痛薬剤がモルフィネである、請求項8記載の組成物。

10. 極性代謝産物がモルフィネ-6-グルクロニドである、請求項8記載の組成物。

11. ポリサッカライド材料が可溶性澱粉またはアミロデキストリンである、請求項1から10いずれか1項記載の組成物。

12. ポリサッカライド材料がヒドロキシエチル澱粉である、請求項1から10いずれか1項記載の組成物。

13. ポリサッカライドがポリグルコサミンである、請求項1から10いずれか1項記載の組成物。

14. ポリサッカライドがアミロペクチンまたはアミロースである、請求項1から10いずれか1項記載の組成物。

15. ポリサッカライドがデキストランまたはプルランである、請求項1から10いずれか1項記載の組成物。

16. ポリサッカライドがカルボキシメチルセルロースまたはカルボキシメチルプルランである、請求項1から10いずれか1項記載の組成物。

17. ポリサッカライドがジエチルアミノエチルデキストランである、請求項1から10いずれか1項記載の組成物。

18. 粒子が0.1から10ミクロンのサイズである、請求項1から17いずれか1項記載の組成物。

19. この粒子が一度び肺に沈着した薬理学的薬剤の即時放出をもたらす、請求項1から18いずれか1項記載の組成物。

20. 架橋剤または他の賦形剤を添加すると、一度び肺に沈着した薬理学的薬剤の制御された放出をもたらす、請求項1から18いずれか1項記載の組成物。

21. スプレー乾燥法により薬剤をポリサッカライド微粒子中に組み込む、呼吸器管による哺乳類への薬理学的薬剤の改良された全身的送達のための方法。

22. 請求項1から20いずれか1項記載の組成物を患者に投与することを特徴とする、呼吸器管による哺乳類への薬理学的薬剤の改良された全身的送達のための方法。

23. 乾燥粉末デバイスを用いて微粒子を投与する、請求項21または請求項22記載の方法。

24. 呼吸器管による哺乳類への薬理学的薬剤の改良された全身的送達に使用するための医薬の製造における、請求項1から20いずれか1項記載の組成物の使用。

25. 呼吸器管による哺乳類への薬理学的薬剤の改良された全身的送達に使用するための、請求項1から20いずれか1項記載の組成物。

26. 医薬物質を可溶性ポリサッカライドと共に溶液中で混合し、次いでス

プレー乾燥法により粒子を形成させる１段階法を用いて薬理学的薬剤を微小球中に組み込む、哺乳類の呼吸器管への該薬剤の改良された送達用の微小球の調製方法。

２７． 請求項２６の方法により得ることができる微小球。

## 【発明の詳細な説明】

## 医薬物質の肺送達のためのポリサッカライド微小球

本発明は新規ポリサッカライド微小球 (microsphere) 組成物に関するものである。特に、本発明は、抗喘息化合物、ペプチド、タンパク質、ヘパリンおよびその誘導体、アンチセンス剤および遺伝子等の、経口では容易に送達され得ない治療用薬剤を局所治療および／または全身的 (systemic) 効果のために哺乳類の肺へ送達するのに使用する組成物に関する。

## 背景および従来技術

医薬物質 (drugs) は例えば喘息の治療における局所効果の達成のために肺へ送出され得る。局所的に作用することが知られた医薬物質の例中には、気管支拡張薬、ナトリウムクロモグリケートおよびステロイドが包含される。通常これらの物質は中枢気道へと送達される。

肺は全身的効果のために一般血液循環系中に医薬物質を送出するのに用いてもよい。よく知られた例には、麻酔ガスおよびニコチン (吸入した煙草の煙からの) が包含される。

しかし最も慣例的には、医薬物質は経口ルート経由で全身的に送出される。医薬物質が適切な脂質溶解性を有する限り、受動拡散のプロセスで胃腸管から血液中に十分に輸送され得る。その上、小数の医薬物質は能動輸送機構により吸収される。

しかし、医薬物質の性質が著しく極性であったり、サイズが大きかったり、および／または胃腸管内で一般に行き渡っている条件下では (例えば胃中の酸 pH および／または小腸内の内因性酵素) 安定性に問題があるために、経口では容易

に投与し得ない医薬物質の数が増えつつある。このルートを経由して容易には送達され得ない医薬物質の例には、バイオテクノロジーの製品 [(顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポイエチン、インターフェロンおよび成長ホルモン等の) 治療用タンパク質の形態での] ならびに合成により作られたポリペプチド医薬物質 [カルシトニン、副甲状腺ホルモン、デスモプレシン、LHRH類似体 (プセレリン、ゴセレリンおよびナファレリン、コレシストキニンならびに心房性ナトリ

ウム利尿ペプチド] が包含される。インスリンはこの問題点を示す最も知られた医薬物質と考えられる。

腸からの吸収が劣ることを示す化合物の他の例としては、ヘパリン（およびその低分子量誘導体、アンチセンス剤、オピオイド鎮痛薬の極性代謝産物（モルフィネー6-グルクロニド）等のポリサッカロイド材料がある。ある種の他の医薬物質は経口投与されると、腸経路で吸収され得るが、しかし腸壁または肝臓で大量に代謝される；このことは”ファースト・パス・効果”と呼称される。

このように当業者には、とりわけ上記”チャレンジ的 (challenging)” 治療用医薬物質を用いる用途に対する別途または一層有効な送達手段を準備するという課題が与えられている。

以前出願の特許明細書において本発明者らは、上記の幾つかを包含する分子が鼻および室ルート経路でどのように送達され得るかを記載した。このたび本発明者らは、下記新規方法を用いてポリサッカライド微小球内部への医薬物質の組み込み（すなわちカプセル封入）により、局所治療および全身的治療のためにかかる分子を肺へ送達することができることを見いだした。

末梢気道に送達された医薬物質は肺を経由して十分に吸収され得ること；ペプチドおよびタンパク質等の極性分子でさえも極めて良く吸収されること（血液中に40%またはそれ以上見いだされる）は当業者には既知のことである。

NivenらのPharmaceutical Research, 13 1242 (1995) 中に先行技術が評論さ

れている。肺ルート経路の医薬物質の吸収効果を測定するには、通常は動物実験を経由して行われ、通常ここでは医薬物質の溶液を肺中に直接設置する。当然ながらこれはヒトの治療には実際的ではない。

ヒトの患者に極性医薬物質を送出する場合、ネブライザーシステムが使われ、このシステムでは医薬物質溶液の霧が長時間に亘って（約10-15分）肺中に吸入される。これは、低部（末梢）気道中に一回服用量の医薬物質を送達する有効な手段でもある。しかしこの服用方法は医薬物質投与に要する時間が原因で患者には人気がない欠点がある。その上、ネブライザー法はある種医薬物質を分解させることも知られている。

かくして、搏動性または制御された態様で医薬物質を肺へ送出する有効な手段が要望されている。通常この目的にはCFC液（またはその代わりにより新しい非CFC）等の揮発性プロペラントおよび乾燥粉末デバイス（device）に基づいた計量済み服用量吸入器（metered dose inhalers）（MDIs）等、各種のデバイスがある。

しかし、かかるデバイスに伴う問題点は、肺に到達する医薬物質量が極めて少ない（多くの場合、20%またはそれより少ない）ことにある。その上、（血液中に良く吸収されるために）末梢気道に到達する量は10%未満であり、実際のところ1%未満のことがさらに多い。したがって、医薬物質は肺の下部（末梢）領域からうまく吸収され得るにしても、現在入手できるデバイスは、所望の治療効果を発揮させるための充分量をこの領域へ送達し得ないことがしばしばである。この沈着問題を克服するために各種の試みがなされており、新規デバイスが科学および特許文献中に記載されている。これに関しては粉末デバイスがポピュラーである。

このデバイスの機械的性質およびかかるデバイスと共に使用できるスプレーシステムにもかかわらず、医薬物質を含む粉末系は有効な沈着（deposition）を可能ならしめるのに適切な性質を有する必要があるという問題点もまた存在する。

肺への送達が意図された固体粒子は空気力学的直径（"Aerosols in Medicine", Morenら, Elsevier (1993), 64頁に規定するような）が10ミクロン未満、および好ましくは5ミクロン未満であるべきことは当業者には周知のことである。しかし、粒子は小さ過ぎるべきではなく、さもないと粒子は肺中に沈着できずに吐き出される。かくして好ましいサイズ範囲は0.5から5ミクロンである。ペプチドおよびタンパク質、低分子量ヘパリン、アンチセンス剤、DNA等の複雑な医薬物質は、このサイズ範囲にするために微粉化してもよいが、この方法は不安定な分子に対してダメージを与えることが知られている。その上、能動的プロセス操作間に物理的損失が起きる可能性がある。

加えて、ペプチドやタンパク質の形態におけるバイオテクノロジー製品の多く



は、極めて少ない服用量（例えば1mg未満）で投与されなければならない。したがって、この医薬処方物は服用量サイズおよび服用量の均一性という問題点を伴い得る。かかる医薬物質は適当な手段を用いて不活性担体と混合してもよく、この目的にはラクトースおよびマンニトールがしばしば使われる（例えば、WO第95/31479号参照）。しかし、服用量の均一性および活性材料の分離に伴う問題点も指摘できる。さらに、ある種医薬物質は表面活性があり、または単純混合システムの静電特性および流れ特性に大きく影響し得る性質を有することが知られている。

したがって要約すれば、現在入手できる粉末システムの不適当な性質の見地から、および粉末デバイスにおけるかかるシステムの劣った性能の見地から、粉末システム法による肺への上記”チャレンジ的”医薬物質の有効な送出に関しては大きな問題点が存在する。意外にも本発明者らは、スプレー乾燥法により調製した可溶性ポリサッカライドから調製した微小球がこれらの問題点を克服できることを見いだした。

肺へ投与するための微小球はZengらによっても評論されている [International Journal of Pharmaceutics, 107, 205 (1994) および124, 149(1995)参照]。

肺へ送出するためのアルブミン微小球もCA第2036844号およびZengらにより [International Journal of Pharmaceutics, 109, 135 (1994)] 記載されている。これらの文献では、乳化および架橋を包含する従来法により微小球が調製される。かかる架橋法により調製された固形微小球は肺中で不都合な分解性を有することが予想される。その上、この先行技術中に記載された態様における担体の架橋はペプチドまたはタンパク質等の敏感な医薬物質の存在下でこの医薬物質の化学的修飾を惹起させることが予想される。親水性ポリマーのビニル誘導体を乳化することにより制御された放出のためのポリサッカライドの架橋微小球の調製はEP第245820号およびArturssonらの [J. Pharm. Sci. 73, 1507(1984)]中に記載がある。次に議論する事項を包含する理由に対し生物分解性および安全性に関する疑問が提起され得る。

乳化法により作られ、エピクロロヒドリンで架橋された澱粉微小球は医薬物質

の鼻からの投与の場合が報告されている。この微小球の大部分は（例えばアミラーゼにより）分解され得るが、このようにして作られた場合には架橋された材料の少量が鼻腔内に常に残留する。このことは鼻からの送達ではなんら懸念されることはないが、特に粒子が歯槽領域に送達されてこの領域で呼吸器系粘膜繊毛（mucociliary）のクリアランスプロセスによってはそれらが一掃され得ない場合、肺中での逆効果を招来することが予想される。

LHRH類似体等のペプチド医薬物質の肺への送出手の場合のラクチド／グリコリドコポリマーのナノ粒子（nanospheres）の投与はNiwaらの（Yakugaku Zasshi, Journal of the Pharmaceutical Society of Japan, 115, 732, (1995)）中に報告されている。この粒子は乳化法により調製された。

以前の特許出願（WO第93/02712号）で本発明者らは、中空で固形状の微小球が可溶性澱粉から2重乳化法を用いて、いかにして調製できるかを記載している。かかる粒子は医薬物質の肺への送込に有用であり得ることが暗示された。ミクロ孔性球状粒子はUS第4818542号に記載されている。ここに記載の薬剤には澱粉が包含されている。この配合法中には、あな（pore）組み込み薬剤も含まれている。

スプレー乾燥微粒子は先行技術中に記載されている。スプレー乾燥可溶性タンパク質はEP第315875号、WO第92/18164号、WO第94/08627号に記載がある。WO第94/08627号では、中空マイクロカプセル用の壁形成材料には低溶解性のポリサッカライドが含まれている。肺へ送込するためのかかる微小球の使用は開示がない。予備ゼラチン化澱粉および予備ゼラチン化ヒドロキシプロピル澱粉のスプレー乾燥はUS第4871398号およびUS第4847371号それぞれに記載されている。いずれの場合でも、記載されたような、肺へ投与するための医薬物質含有粒子を調製するための、可溶性ポリサッカライドのスプレー乾燥の使用は記載されていない。EP第611567号では、肺へ送込するための持続放出性微粒子がヒドロキシプロピルセルロースおよび／またはヒドロキシプロピルメチルセルロースの存在下に医薬物質をスプレー乾燥することにより作られる；微小球の形成には言及されていない。

### 発明の詳細な説明

本発明者らは意外なことに、澱粉等の可溶性ポリサッカライドおよびスプレー乾燥法を使用して、スプレーに先立って医薬物質 (drug) を溶液中でポリサッカライド材料と混合すると、医薬物質が取り込まれた (すなわちカプセル封入された)、肺への良好な沈着 (deposition) に好ましいサイズ範囲の微小球が1段階で製造できることを見いだした。

かくして本発明によれば、改良された末梢沈着および全身的摂取をもたらすた

めに、哺乳類の呼吸器管へ薬理学的薬剤を送達するための組成物が提供され、ここでは治療用薬剤がスプレー乾燥法によりポリサッカライド中に組み込まれるが、これらの組成物は以後”本発明の組成物”と呼称する。

本発明の組成物は、それらが微小球であるという事実により特徴付けられる。”微小球 (microspheres)”なる用語は当業者には十分に理解されるはずである。このように、この用語中には、実質的球形性の微粒子が包含され、実質的に顆粒状および／または非球形性のものは除外され、後者の粒子は医薬用薬剤を適当な方法で担体もしくは増量剤と混合し、次いで必要に応じてさらに処理 (例えば粉末化、微粉化) して粉末を形成させて作ることができる。上記に関連し、”実質的”なる用語は80%より大きい、好ましくは90%より大きい球状、顆粒状および非球状それぞれを意味する。

ポリサッカライドなる用語は、ラクトース等のジサッカライドが除外されることは当業者には十分に理解されるはずである。本発明の組成物は、水可溶性で、分子量が10,000から1,000,000、好ましくは50,000から75,000、および特に好ましくは100,000から300,000のポリサッカライドを含む。”水可溶性”なる用語は、ポリサッカライド溶液が1mg/mlまたはそれより高い濃度で水性溶液中で調製され得ることを意味する。

本発明の組成物は、優れた流れ特性を有し、かつ良好 (すなわち高い) かつ均一な医薬物質の装填を示すという顕著な利点を有する。本発明の組成物は50%程度の高い医薬物質装填を可能にするが、”医薬物質の高い装填”は10%よりも高い医薬物質の装填を意味する。その上、本発明の組成物は、ヒトのボランテ

イヤを利用した研究で決定されたように、*in vivo*で改良された性能を示す。粉末デバイスで投与すると本発明の組成物は、肺への投与に好適なサイズまで医薬物質を微粉化して調製した配合物 (formulation) および担体材料ラクトースとの混和物に比べて、優れた性質を発揮する。

医薬物質および可溶性ポリサッカライドの溶液中混合物をスプレー乾燥すると1段階で微小球が形成できる。

本発明のさらなる局面によれば、哺乳類の呼吸器管への薬理学的薬剤の改良された送達のための微小球を調製する方法が提供され、ここでは上記医薬物質と可溶性ポリサッカライドとが溶液中で混合される1段階法を用いて上記薬剤を微小球に組み込み、次いでスプレー乾燥法により粒子が形成されるが、この方法を以後“本発明の方法”と呼称する。

本発明の方法により調製された微小球は、先行技術に記載されたようなポリサッカライドから形成された微小球に比べて、1段階法により調製できるという事実により著しい有利性を有している。また本発明の方法により調製した微小球は、さらに処理することなく使用できる製品として採集でき得る利点がある。その上、粒径分布が狭い。

本発明の組成物はポリサッカライドの水性溶液または乳化系中のポリサッカライドをスプレー乾燥して調製できる。乳化系を用いる場合、微小球はシングル (w/o) もしくは (o/w) またはダブル (w/o/w) (o/w/o) 乳化系中のポリサッカライドをスプレー乾燥して調製でき、ここでの油相はクロロホルム、メチレンクロライドおよび/またはパーフルオロカーボン等の揮発性で水非混和性溶媒からなる。この乳化系では、医薬物質は水相 (親水性医薬物質) または油相 (親油性医薬物質) のいずれか中に溶解できる。

しかし、医薬物質が充填された微小球を製造するための好ましい方法は次のようである：

医薬物質を水中に溶解して濃縮溶液を作る。使用する医薬物質の量は、微小球配合物の最終服用量に必要とされる医薬物質の服用量に依存し、蒸留水 10 ml 中に溶解した医薬物質 0.1 mg から 2 g の範囲、一層典型的には 1 g である。

可溶性ポリサッカライドも蒸留水中に溶解する。使用するポリサッカライドの量は、そのゲル化特性およびレオロジー特性に依存し、かつ蒸留水200 ml中ポリサッカライド0.1 gから20 gの範囲であり、典型的にはポリサッカライド1 gを蒸留水20 ml中に溶解する。帯電ポリサッカライドの場合、溶液のpHおよびイオン強度は適当な手段（以下記載の手段等）により調整できるが、この際生成微小球が肺中に送達され、かつ過剰量の電解質は最終製品の膨潤性および医薬物質放出特性を変更し得るという事実を明瞭に認識する。

次いでこの医薬物質およびポリサッカライドの溶液を併合することができる。併合溶液中のポリサッカライドの好ましい濃度は0.5 gから5 g/20 mlであり、特に好ましい濃度は0.75 gから3 g/20 mlである。生成医薬物質/ポリサッカライド溶液の粘度は選択するスプレー乾燥デバイス中に分散するのに適当であらねばならない。1-15センチポアズの溶液粘度が好ましい。非ニュートン系の場合、かかる粘度はずれ速度 (shear rate)  $100 \text{ s e c}^{-1}$ における見掛け粘度として測る。

この医薬物質/ポリサッカライド溶液は次いで適当なスプレー乾燥装置を用いて微小球へと分散できる。適当な装置の例には以下実施例に記載のLabPlant (Huddersfield, UK)から入手できるLabPlant SD-05装置等が包含される。採用できる他の適当な装置の例には、スイスのBuchiから市販される装置等が包含される。スプレードライヤー中への溶液の流速、ノズルサイズ、入り口および出口の空気温度、霧化圧および乾燥空気の流速等の運転条件は、生成微小球に対して要求される粒径および放出特性をもたらす目的でメーカーの適切なガイドラインに従って調整可能である。かかる最適条件は、実験的設計の既知方法に適切な注意を払えば医薬配合物業界の当業者により容易に選択可能である。しかし、LabPlant SD-05を用いる場合、好ましい条件は次のようである：入り口空気温度100から200℃；出口空気温度50から100℃；スプレー速度1から20 ml/分；乾燥空気流8から28  $\text{m}^3/\text{h}$ ；霧化圧1から4 バール；およびノズルサイ

ズ0.1から2 mm。かかる方法を使用すると、肺の異なる領域に沈着するのに

適したサイズの粒子（すなわち10ミクロン未満の空気力学的直径、上記参照）および狭いサイズ分布が達成される。

当然ながら上記スプレー乾燥法は乳化系中のポリサッカライドから微小球を調製するのに使用してもよい。しかし、好ましい非乳化法が使用される場合、本発明の組成物は乳化にもとづく方法の場合のように使用する溶剤または油で汚染されないという追加的有利性を有する。

本発明の組成物は適当な粉末デバイスを用いて肺中に微小球1-100mgの量で投与できる。微小球の好ましい量は5-50mg範囲である。微小球の医薬物質含有量は微小球1%w/w未満の装填から50%w/wを超える装填である。装填のレベルは当然ながら医薬物質の治療活性、選択デバイスにより肺へ送達され得る微小球の量、および微小球の物性に及ぼす医薬物質の影響により決定される。典型的には装填は微小球に対して医薬物質1から10%w/wになる。

本発明のさらなる局面によれば、呼吸器管による哺乳類への医薬薬剤の改良された全身的送達のための方法が提供され、この方法は本発明の組成物を患者に投与することが含まれる。

本発明の組成物は肺中でゲル化し、溶解することが判明しており、完全に生物学的適合性である。特に、後程述べるような架橋剤や澱粉ゲル調節剤(modifier)を含有しない本発明の組成物が調製されると、これらは水中に置かれると急速（例えば5分未満、通常2分未満）、かつ完全に（例えば1mg/mlまたはそれ以上の濃度で溶液が形成される）溶解され得るという事実により特徴付けられる。

本発明の組成物は異なった可溶性ポリサッカライドを用いて調製してもよい。限定はされないがこれらの例中には、アミロデキストリン、アミロペクチン、ヒドロキシエチル澱粉、カルボキシメチルセルロース、ジエチルアミノエチルデキ

ストラン、デキストラン、プルラン(pullulan)、カルボキシメチルプルランまたはポリグルコサミン等が包含される。また、この定義におけるヒアルロン酸等のムコポリサッカライドも包含される。

ポリサッカライドはヒドロキシプロピルセルロースまたはヒドロキシプロピル

メチルセルロース等のセルロースアルキルエーテルではないことが好ましい。好ましいポリサッカライドにはヒドロキシエチル澱粉等が包含される。

本発明者らは、可溶性ポリサッカライドの濃度変更、ならびに架橋の程度または澱粉ゲル調節剤の添加等の異なったプロセス条件の採用により、異なったサイズおよび異なった放出特性を有する粒子の提供ができることも見いだした。このような態様で、医薬物質を素早く（例えば血液中での早期出現をもたらす場合）または緩慢に（例えば医薬物質が肺組織中または肺微小循環系中での局所効果を要望される場合）放出できる。

”素早く放出 (released rapidly)” は、肺への送達に続いて直ちに放出されることを意味し、この用語中には、肺への送達直後（すなわち5分後までに）医薬物質の50%、好ましくは70%を超えて、さらに好ましくは80%を超えて放出されることが包含される。”緩慢に放出 (released slowly)” は、肺への送出に続く6時間までの期間に亙る制御された放出を意味する。

しかし、医薬物質は肺への送達に続いて素早く肺に放出されることが好ましい。

このように、医薬物質の制御された放出をもたらすようにポリサッカライド溶液を他の賦形剤と混合することが便利である。かかる添加剤の例としては、ホスホリピッド、シクロデキストリン、ゼラチン、アルギネート等が挙げられる。医薬物質の制御された放出をもたらすために架橋剤も使用できるが、微粒子の全生物分解性をもたらす材料から選択することが条件である。ポリサッカライドと共に使用するこの目的にはポリホスフェートが特に好ましい。別法として、ポリグルコサミンの場合はアルドース糖が使用できる。本発明の組成物中に使用するの

に適する澱粉ゲル調節剤の例には、脂肪酸好ましくはミリスチン酸ナトリウムおよびモノグリセライド等が包含される。

本発明の組成物では、微小球の80%を上回る、および好ましくは90%を上回るものが、Malvern Mastersizerまたは光学顕微鏡により測った0.1から10  $\mu\text{m}$ 、一層好ましくは0.5から5  $\mu\text{m}$ の空気力学的直径、または粒径を有する。

この新規微小球は、調製方法に応じて親油性医薬物質または特に水溶性医薬物質を詰め込むことができる。”水溶性医薬物質”は可溶性ポリサッカライド溶液中に1mg/mlまたはこれより高い濃度で医薬物質の溶液を調製し得ることを意味する。その例としては、インスリン、カルシトニン、副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone)、コレシストキニン、デスモプレッシン、黄体形成ホルモン放出ホルモンおよびその類似体、ヒト成長ホルモン、成長ホルモン放出ホルモン、インターフェロン ( $\alpha$ 、 $\beta$ 、コンセンサス)、レプチン、ソマトスタチン、スーパーオキシドジスムターゼ、エリスロポイエチン、コロニー刺激因子、オリゴヌクレオチド、ヘパリンまたはその低分子量誘導体 (“低分子量”は分子量10,000未満を意味する)、DNA、モルフィネ等の極性鎮痛剤およびその代謝産物 (モルフィネのグルクロニド等の極性代謝産物も包含) 等が挙げられる。”極性”は、100未満の分配係数 (オクタノール/水系) を有する分子を意味する。使用できる他の医薬物質および医薬物質の塩には、喘息治療用薬剤、免疫調節剤、ニコチン塩、サルブタモールの可溶性塩、テルブタリン (terbutaline)、およびナトリウムクロモグリケート等が包含される。マレイン酸アザタジン、塩酸ジフェンヒドラミン等の抗ヒスタミン；塩酸ジルチアゼム、マレイン酸チモロール等の心臓血管の医薬物質；塩酸ペチジン、塩酸ハイドロモルフィネ、塩酸プロボキシフェン等の鎮痛剤；および塩酸プロマジン等のトランキライザー等も使用される。水への高い溶解性を有する活性薬理学的成分の他の

例は、US第5202128号中に挙げられ、引用によってここに包含する。微小球中に配合され得る局所治療用タンパク質の例には、モノクローナルおよびポリクローナル抗体、 $\alpha$ 1-アンチトリプシン、デオキシリボヌクレアーゼ等が包含される。上記タンパク質医薬物質もこれらの化学的コンジュゲートとしてのポリエチレングリコールと一緒に投与できる。

上記医薬物質の任意の組み合わせも使用できる。

本発明において作られた微小球粉末は当業者には周知の適当な乾燥粉末デバイス中に使用できる。限定はされないがこれらの例には、Spinhaler™ (Fisons plc)、Lyphodose™ (Valois S.A.)、Monopoudre™ (Valois S.A.)、ValoisDPI™ (Va



lois S.A.)、Turbospin™ (Phildeatech)、multichamber powder inhaler(Pfeiffer)、Turbohaler™ (Astra-Draco AB)、Rotahaler™ (Glaxo)、Diskhaler™ (Glaxo)、Pulvinal™ (Chiesi Farmaceutici SpA)、およびUltrahaler™ (Fisons)等が含まれる。

加えて、この微小球は圧縮して容易に固形コンパクトが作られ、このものから機械的方法（例えばUltrahaler™、Fisons）により一定服用量が得られる。必要に応じてこの微小球はラクトース等の少量の賦形剤と混ぜて流れ特性を改良することもできる。

次の実施例により本発明を説明するが、本発明を制限するものではない。

#### 図面の簡単な説明

図1は、Emitted Dose Apparatus [Multi-stage Liquid Impinger(MSLI)] を使用して決定されるように、Fisons Ultrahaler™ から分配された微粉化インスリンの場合の放出服用量プロット (emitted dose plot) を示し、ここではMSLIへの服用量および患者への投与量 (DTP: MSLIから計算) が服用量数/デバイス数に対してプロットされている。

図2は、Emitted Dose Apparatus [Multi-stage Liquid Impinger(MSLI)]

を使用して決められるように、Fisons Ultrahaler™ から分配されたインスリン微小球配合物の場合の放出服用量プロットを示し、ここではMSLIへの服用量および患者への服用量 (DTP: MSLIから計算) が服用量数/デバイス数に対してプロットされている。

#### 実施例 1

50:50 (w/w) インスリン:澱粉微小球の調製

蒸留水20ml中に可溶性馬鈴薯澱粉 (Sigma, Poole, UK) 1gを溶解した。絶えず機械攪拌しながらこの混合物を90℃に加熱して澱粉を溶解させ、次いで放置して30℃に冷却した。

亜鉛インスリン (Novo-Nordisk, Denmark) 1gを0.1N HClの10ml中に絶えず機械攪拌しながら溶解した。次いで溶液のpHを0.1N NaOHの滴下によりpH7.2に調節した。

この澱粉溶液およびインスリン溶液を併合し、機械的に10分間攪拌した。この溶液のpHは7.1であった。次のプロセス条件下にLabPlant SD-05スプレードライヤー (LabPlant, Huddersfield, UK) を用いてこの溶液をスプレー乾燥した: 溶液流速5 ml / 分、噴霧ノズル径0.5 mm、入り口空気温度120℃、出口空気温度70℃、乾燥空気流50%設定。

収集した微小球を顕微鏡を用いて調べた。この粒子は球状であり、かつ3-8  $\mu$ mの粒サイズを有していた。

#### 実施例 2

1. 18% w/wカルシトニン: ヒドロキシエチル澱粉 (HES) 微小球の調製  
蒸留水20 ml中にHES (分子量200000; Fresenius, Austria) 0.5 gを溶解した。蒸留水10 ml中にサケカルシトニン (sCT; Peptech)

0.006 gを溶解した。

このHESおよびsCT溶液を併合し、混合した。次のプロセス条件下にLabPlant SD-05スプレードライヤー (LabPlant, Huddersfield, UK) を用いてこの溶液をスプレー乾燥した: 溶液流速8 ml / 分、噴霧ノズル径0.5 mm、入り口空気温度155℃、出口空気温度79-81℃、乾燥空気流19 m<sup>3</sup> / h、噴霧空気圧1.9 バール。

収集した微小球を光学および走査電子顕微鏡により調べた。2-5  $\mu$ m範囲の粒サイズを有する球状粒子が観察された。

#### 実施例 3

20% w/wインスリン: HES微小球の調製

蒸留水250 ml中にHES (分子量200000; Fresenius, Austria) 16.212 gを溶解した。0.1 N HClの50 ml中に亜鉛インスリン (Lilly) 3.788 gを絶えず機械攪拌しながら溶解した。次いで溶液のpHを0.1 N NaOHの滴下によりpH 7.2に調節した。

このHESおよびインスリン溶液を併合し、最終容積を600 mlにした。次のプロセス条件下にLabPlant SD-05スプレードライヤー (LabPlant, Huddersfield, UK) を用いてこの溶液をスプレー乾燥した: 溶液流速8 ml / 分、噴霧ノズ

ル径 (diameter) 入り口空気温度 175℃、出口空気温度 75-85℃、乾燥空気流 19 m<sup>3</sup>/h、噴霧空気圧 1.9 バール。

収集した微小球を光学顕微鏡で調べた。粒サイズ 2-5 μm 範囲の球形粒子が観察された。

#### 実施例 4

5% w/w テルブタリン (terbutaline) : HES 微小球の調製

超純水 200 ml 中に HES 25.0 g を溶解して HES 原液 (stock solution) を調製した。超純水 200 ml 中にテルブタリンサルフェート 1250 mg を溶解してテルブタリン原液を調製した。

この原液各々 200 ml を超純水 (ultrapure water) を用いて 500 ml とした。次のプロセス条件下に、LabPlant SD-05 スプレー乾燥機 (LabPlant, Huddersfield, UK) を使用してこの溶液をスプレー乾燥した。

入り口空気温度: 175℃

出口空気温度: 75-85℃

ポンプ速度: 4-5

空気流: 20 ユニット

噴霧圧: 1.9 バール

ノズル寸法: 0.5 mm

この微小球を収集したところ、球状外観を呈した。収率は 40% であった。

#### 実施例 5

50% w/w モルフィン: HES 微小球の調製

超純水 200 ml 中に HES 2.0 g を溶解して HES 原液を調製した。超純水 200 ml 中にモルフィネサルフェート 2667 mg (モルフィネ塩基 2000 mg に対応) を溶解してモルフィネ原液を調製した。

この原液各々 200 ml を超純水を用いて 500 ml とした。次のプロセス条件下に、LabPlant SD-05 スプレー乾燥機 (LabPlant, Huddersfield, UK) を使用してこの溶液をスプレー乾燥した。

入り口空気温度：175℃  
出口空気温度：75－85℃  
ポンプ速度：4－5  
空気流：20ユニット  
噴霧圧：1.9バー  
ノズル寸法：0.5mm

この微小球を収集したところ、球状外観を呈した。収率は18%であった。

#### 実施例 6

10%w/wヒト成長ホルモン：カルボキシメチルセルロース微小球の調製

超純水25ml中にカルボキシメチルセルロース900mgを溶解し、カルボキシメチルセルロース原液を調製した。超純水25ml中にhGH100mgを溶解してヒト成長ホルモン(hGH)原液を調製した。

この原液各々25mlを超純水を用いて100mlとした。次のプロセス条件下に、LabPlant SD-05スプレー乾燥機 (LabPlant, Huddersfield, UK) を使用してこの溶液をスプレー乾燥した。

入り口空気温度：175℃  
出口空気温度：75－85℃  
ポンプ速度：4－5  
空気流：20ユニット  
噴霧圧：1.9バー  
ノズル寸法：0.5mm

この微小球を収集したところ、球状外観を呈した。収率は42%であった。

#### 実施例 7

乾燥粉末デバイス (Dry Powder Device) から送出されたインスリン：HES微小球のIn vitroでの特性決定

Astra型4段液体インピンジャー (Copley Instruments, Nottingham, UK) を用いて上記実施例3からの微小球の空気力学的性質の特性をin vitroで決定した。この装置は収集液として水を用い流速601/分で運転した。インスリン：H

E S 微小球 150 mg を粉末エアゾールデバイス (Valois Prohaler) のため部 (reservoir) 中に装填した。発射室を始動し、10 ショットをインピンジャー中に打ち込んだ。各ショットは微小球約 5 mg を送出した。インピンジャー中に捕集された材料の分布を表 1 に示す。

表 1

乾燥粉末デバイス (dry powder device) から打ち込まれた、インピンジャー中のインスリン微小球配合物の分布

カットオフの 寸法 (ミクロン)	インスリン (%)	
	運転 1 (Run 1)	運転 2 (Run 2)
のど (Throat)	11.5	21.6
> 6.8	19.0	20.2
< 6.8	69.5	58.2

6.8 ミクロン未満の吸入可能 (respirable) 粒子の高い百分率が注目される。

#### 実施例 8

乾燥粉末デバイス (Dry Powder Device) から送出された 5 % w/w テルブタリン：H E S 微小球の *in vitro* での特性決定

上記実施例 4 からの微小球を、Valois Prohaler System の予備計量した投薬室に装填し、Astra-Draco Multistage Impinger (Copley Instruments, Nottingham, UK) を用いてこの微小球の空気力学的性質の特性を *in vitro* で決定した。捕集液とした水を用い、流速 60 l/分 で装置を運転した。発射室を始動し、10 ショットをインピンジャー中に打ち込んだ。各ショットは約 2.5 mg の微小球を送出した。各段階における医薬物質含有量は HPLC により測定した。インピンジャー中に捕集された材料の分布を表 2 に示す。

表 2

乾燥粉末デバイス (dry powder device) から打ち込まれた、インピンジャー中のテルブタリン微小球配合物の分布

カットオフの

テルブタリンスルフェート%

寸法 (ミクロン)

のど	29.6
>6.8	16.6
<6.8	54.1

6.8ミクロン未満の吸入可能粒子の高い百分率が注目される。

#### 実施例 9

乾燥粉末デバイス (Dry Powder Device) から送出された50%w/wモルフィ

ネ：HES微小球のin vitroでの特性決定

上記実施例5からの微小球を、Valois Prohaler Systemの予備計量した投与室中に仕込み、Astra-Draco Multistage Impinger (Copley Instruments,

Nottingham, UK) を用いてこの微小球の空気力学的性質の特性をin vitroで決定をした。捕集液とした水を用い、流速601/分で装置を運転した。発射室を始動し、10ショットをインピンジャー中に打ち込んだ。各ショットは約1.6mgの微小球を送達した。各段階における医薬物質含有量はHPLCにより測定した。インピンジャー中に捕集された材料の分布を表3に示す。

表 3

乾燥粉末デバイスから打ち込まれた、インピンジャー中のモルフィネ微小球配合物の分布

カットオフの

モルフィネスルフェート%

寸法 (ミクロン)

のど	33.7
>6.8	21.3
<6.8	45.1

6.8ミクロン未満の吸入可能粒子の高い百分率が注目される。

#### 実施例 10

乾燥粉末デバイスから送出された微小球の *in vivo* での特性決定

実施例3で調製し、実施例7で特性決定したインスリン装填粒子をヒト中で評価した。インスリン：HEM微小球の服用量を乾燥粉末デバイスを用いて8人の健康ボランティアに投与した。両配合物はインスリン微小球上にテクネチウム-99mを表面吸収させて放射能標識した。放射能標識とインスリン分布との間の合致は実施例7記載のインピンジャーデバイスを用いて *in vitro* で確認した。

*in vivo* での配合物の分布はガンマシンチグラフィにより決定した。結果を表4に示す。

表4  
*in vivo* での配合物の沈着

領域	身体中の全活性の% ±標準偏差
口および胃	48.4 ± 8.0
気管	7.9 ± 2.7
中央肺	21.1 ± 7.0
末梢肺	19.6 ± 5.0

平均±標準偏差 (n = 8)。肺に達する服用量の百分率は43.7%であった。

。

インスリンの吸収は、投薬後の経時的血漿グルコース濃度変化を標準法で測定して評価した。結果を表5に示す。

表5

血漿グルコースレベルの低減により示される、ヒト (n = 8) 中のインスリンの吸収

時間 (分)	平均血漿グルコース (%基礎レベル)
5	83.7
10	85.5
20	80.6
30	77.8
45	71.5
60	77.5
90	87.6
120	84.5
150	87.6
180	86.3
240	91.1

血漿グルコースが基礎レベルの72%値へと45分で急速に低減する事実が注目される。

#### 実施例11

乾燥粉末デバイスから送達された微粉化インスリンとインスリン微小球のin vitroでの比較

上記実施例3からの微小球の空気力学的性質をAstra型4段液体インピンジャー (Copley Instruments, Nottingham, UK) を用いて前記のようにin vitroで特性決定した。インピンジャーは捕集液として水を用い流速601/分で運転した。5mgのインスリン:HES微小球を乾燥粉末デバイスの発射室中に仕込んだ。次いでその服用量をインピンジャーに打ち込んだ。インスリン:HES微小球中に全部で10服用量になるようにこれを繰り返した。

比較の為に、微粉化インスリン (寸法2-5 $\mu$ m範囲) (Lilly, Indianapolis, USA) と無水ラクトース (45-150 $\mu$ m) とのブレンドを調製した。このものは10%w/wインスリンを含有していた。このブレンドの10mgアリコットを同じ乾燥粉末デバイスの発射室中に装填し、上記のように試験した。インピンジャー中に捕集された材料の分布を表6に示す。

表6



乾燥粉末デバイスから打ち込んだ際のインスリン：H E S 微小球とインスリン：  
ラクトース粉末ブレンド配合物の4段階インピンジャー中の分布

カットオフの 寸法 (ミクロン)	微粉化インスリン		微小球中のインスリン	
	運転1	運転2	運転1	運転2
のど	43.2	12.7	14.4	12.7
>6.8	29.2	47.4	15.8	16.8
<6.8	27.6	39.9	69.8	70.6

微粉化インスリンとラクトースとの単純ブレンドに比べて、微小球配合物の場合は6.8ミクロンより大きな量として定義した微細粒子画分が実質的に高い。

#### 実施例12

微粉化インスリンとインスリン微小球とのin vivoでの比較

インスリン：H E S 微小球と実施例11で特性決定したような粉末ブレンドの両服用量を乾燥粉末デバイスを用いて4人の健康ボランティアに投与した。

インスリンの吸収は、投薬後の経時的血漿グルコース濃度変化を標準法で測定して血漿グルコースレベルを測定することにより評価した。結果を表7に示す。

表7

血漿グルコースレベルの低減により示される、ヒト中 (n=4) のインスリンの吸収

時間 (分)	微小球 配合物	微粉化 インスリン配合物
5	92.0	91.5
10	90.3	87.3
20	89.3	98.0
30	87.3	99.8
45	80.0	93.5
60	80.8	89.3
90	86.2	80.3
120	91.5	84.5
150	93.5	87.5
180	94.5	90.0
240	98.9	93.0

実施例10にみられるように、インスリンは澱粉微小球システムで送達されると、投与に先立って（時間－最少90分）微粉化インスリンをラクトースと混合した場合の単一配合物よりも、血漿グルコースの一層素早い低減をもたらす（時間：最少45分）。

### 実施例13

微粉化インスリンと、Fisons Ultrahaler™乾燥粉末デバイスから送出されたインスリン微小球とのin vitroでの比較

ラクトースと混合したインスリン微小球、またはラクトースと混合した微粉化インスリンのいずれかをUltrahalerに装填した。これら2種のブレンドは次のように調製した：実施例3のように調製した50：5.0インスリン微小球12.96g、または微粉化インスリン（Lilly, Indianapolis, USA）6.56gを、速度2に設定したTurbula T2Cミキサー中で5分間、無水ラクトース54.0gと混合し、次いで355μmシーブを通じてこれらの粉末を篩い、Turbulaミキサ

一中でさらに5分間再混合した。

この2つのブレンドをUltrahaler™デバイス中に詰め込み、配合物について放出 (emitted) 重量均一性、放出服用量、および分布 (Astra Draco Multistage Liquid Impinger中での) を評価した。

放出重量均一性：放出重量装置 (Emitted Weight Apparatus) を用い3つのデバイスにつき評価した。データの電子的捕集にはLabweighコンピュータプログラムを用いた。流速601/分に設定した。どの服用量の場合でも皆、Ultrahaler™はこのApparatus中に4秒間保持した。濾紙は5服用量毎に変えた。2つの配合物の場合の放出平均重量はそれぞれ微粉化インスリンの場合は18.75mg、およびインスリン微小球配合物の場合は14.45mgであり、同じ程度の標準偏差であった。このことは粉末密度とは矛盾しない。

放出服用量：3つのデバイスにつきEmitted Dose Apparatusを用いて評価した。シングルショット放出服用量試験をした。これらの服用量が独立にこの放出量捕集装置中に分配された。流速を601/分に設定した。このデバイスを4秒間装置中に保持してデバイスを通じて空気4リットルが流れるようにした。各チューブを同じ20mlの水で数回洗浄した。試料のインスリン含有量をHPL

Cで分析した。結果を図1および図2に示す。微小球配合物は明らかに微粉化インスリン配合物に比べて放出服用量の均一性が明瞭に改良されるのが判る。多段階インピンジャー研究：微粉化インスリンおよびインスリン微小球配合物の空気力学的性質を、Astra-Draco Multistage Liquid Impinger(Copley Instruments, Nottingham, UK)中に打ち込むことによりin vitroで特徴付けをし、かつ比較した。この機器は水を捕集流体として用い、流速601/分で運転した。パワーデバイスの発射室を始動し、2ショットをインピンジャー中に打ち込んだ。各段階における医薬物質含有量はHPLCにより測定した。結果を表8に示す。

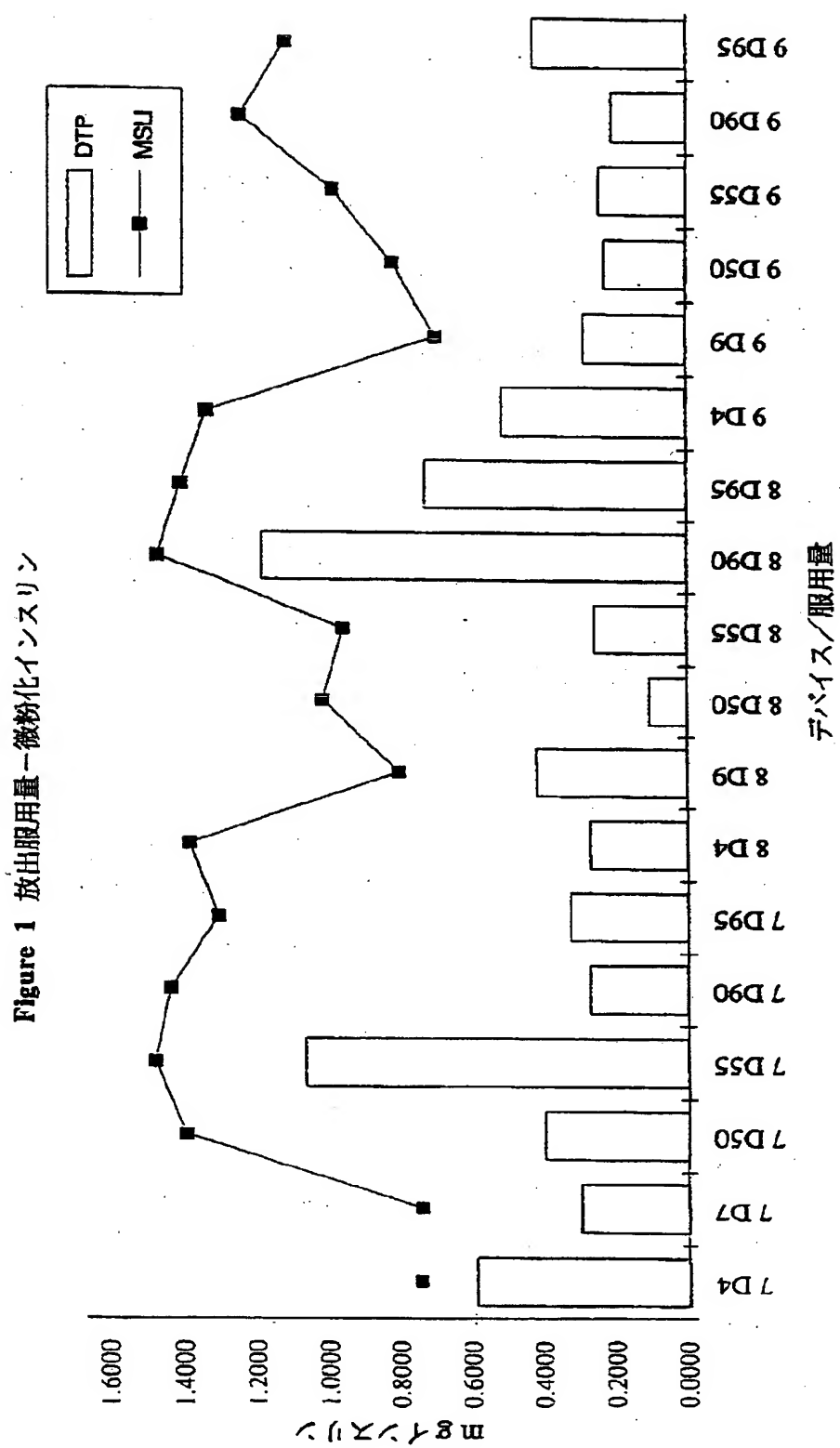
表 8

乾燥粉末デバイスUltrahaler™から打ち出した場合の、微粉化インスリン：ラクトースおよびインスリン微小球：ラクトース配合物の4段階インピンジャー中の分布

微粉化インスリン配合物				インスリン微小球配合物		
カットオフ						
の寸法	(%インスリン)			(%インスリン)		
(ミクロン)	デバイス 1	デバイス 2	デバイス 3	デバイス 1	デバイス 2	デバイス 3
のど	37.7	24.7	19.2	24.3	18.7	18.9
> 6.8	32.3	41.4	44.0	30.3	38.8	31.9
< 6.8	30.1	33.9	36.8	45.4	42.5	49.2

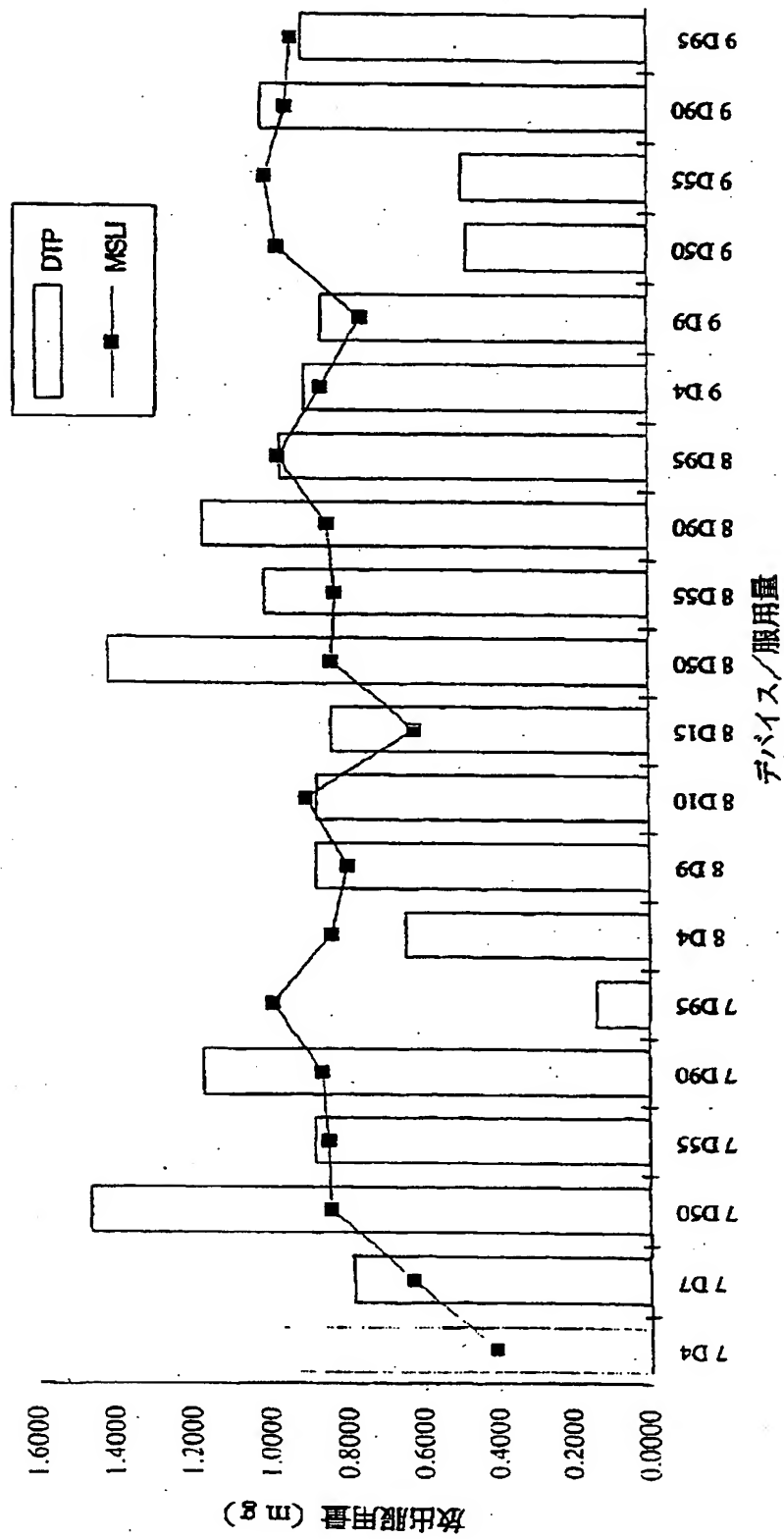
微小球配合物の場合は微粉化インスリン配合物に比べて6.8  $\mu$ m未満の吸入可能粒子の百分率が改良されるのが注目される。

【図1】



【図2】

Figure 2 放出服用量ーインスリン微小球



【手続補正書】特許法第184条の8第1項

【提出日】平成10年5月27日（1998. 5. 27）

【補正内容】

#### 請求の範囲

1. 改良された末梢沈着および全身的摂取をもたらすために、哺乳類の呼吸器管へ薬理的薬剤を送達するための非ガラス質組成物であって、その治療剤がスプレー乾燥法を通じてポリサッカライド中に組み込まれてなる組成物。

2. 改良された末梢沈着および全身的摂取をもたらすために、哺乳類の呼吸器管へ薬理的薬剤を送達するための組成物であって、上記薬剤と、水性溶液中またはエマルジョンの水性相中のいずれかにあるポリサッカライドとの混合物をスプレー乾燥する方法により、その治療薬剤がポリサッカライド中に組み込まれてなる、組成物。

3. 薬理的薬剤が局所または全身的治療を意図したポリペプチドまたはタンパク質である、請求項1または請求項2記載の組成物。

4. 薬理的薬剤が、インスリン、カルシトニン、副甲状腺ホルモン、黄体形成ホルモン放出ホルモン、もしくはそれらの類似体、インターフェロン、デスマプレッシン、スーパーオキシドジスムターゼ、レプチン、エリスロポイエチン、ソマトスタチン、コロニー刺激因子（G-CSF、GM-CSF）、コレシストキニンまたは成長ホルモンである、請求項1または請求項2記載の組成物。

5. 薬理的薬剤がインスリンまたはカルシトニンである、請求項4記載の組成物。

6. 薬理的薬剤がインスリンである、請求項5記載の組成物。

7. 薬理的薬剤が低分子量ヘパリンである、請求項1または請求項2記載の組成物。

8. 薬理的薬剤がオレゴヌクレオチドまたはDNAである、請求項1または請求項2記載の組成物。

9. 薬理的薬剤が極性鎮痛薬剤またはそれらの極性代謝産物である、請求項1または請求項2記載の組成物。

10. 極性鎮痛薬剤がモルFINEである、請求項9記載の組成物。
11. 極性代謝産物がモルFINE-6-グルクロニドである、請求項9記載の組成物。
12. ポリサッカライド材料が可溶性澱粉またはアミロデキストリンである、請求項1から11いずれか1項記載の組成物。
13. ポリサッカライド材料がヒドロキシエチル澱粉である、請求項1から11のいずれか1項記載の組成物。
14. ポリサッカライドがポリグルコサミンである、請求項1から11のいずれか1項記載の組成物。
15. ポリサッカライドがアミロペクチンまたはアミロースである、請求項1から11のいずれか1項記載の組成物。
16. ポリサッカライドがデキストランまたはプルランである、請求項1から11のいずれか1項記載の組成物。
17. ポリサッカライドがカルボキシメチルセルロースまたはカルボキシメチルプルランである、請求項1から11のいずれか1項記載の組成物。
18. ポリサッカライドがジエチルアミノエチルデキストランである、請求項1から11のいずれか1項記載の組成物。
19. 粒子が0.1から10ミクロンのサイズである、請求項1から18のいずれか1項記載の組成物。
20. 粒子が一度肺に沈着した薬理学的薬剤の即時放出をもたらす、請求項1から19のいずれか1項記載の組成物。
21. 架橋剤または他の賦形剤の添加により、一度肺に沈着した薬理学的薬剤の制御された放出をもたらす、請求項1から19のいずれか1項記載の組成物。
22. スプレー乾燥法により薬剤をポリサッカライド微小粒子中に組み込む、呼吸器管による哺乳類への薬理学的薬剤の改良された全身の送出手法。
23. 請求項1から21のいずれか1項記載の組成物を患者に投与すること



を特徴とする、呼吸器管による哺乳類への薬理学的薬剤の改良された全身的送達のための方法。

24. 乾燥粉末デバイスを用いて微小粒子を投与する、請求項22または請求項23記載の方法。

25. 呼吸器管による哺乳類への薬理学的薬剤の改良された全身的送達に使用するための医薬の製造における、請求項1から21のいずれか1項記載の組成物の使用。

26. 呼吸器管による哺乳類への薬理学的薬剤の改良された全身的送達に使用するための、請求項1から21のいずれか1項記載の組成物。

27. 医薬物質を可溶性ポリサッカライドと共に溶液中で混合し、次いでスプレー乾燥法により粒子を形成させる1段階法を用いて薬理学的薬剤を微小球中に組み込む、哺乳類の呼吸器管への上記薬剤の改良された送達のための非ガラス質微小球の調製方法。

28. 請求項27の方法により得ることができる微小球。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No. PCT/GB 97/00808		
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 6 A61K9/16 A61K9/00 A61K38/28 A61K38/23 A61K31/135 A61K31/485 A61K38/27 A61K9/50		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages Relevant to claim No.	
X	WO 96 03978 A (QUADRANT HOLDINGS CAMBRIDGE LTD) 15 February 1996  see page 17, lines 22-28; page 18, lines 12-14; page 30, line 3 - page 31, line 27; page 37, lines 17-28; page 38, lines 1-19; page 42, lines 24-29; page 45, lines 12-19; page 46, lines 10-18; claims 1, 2, 4, 6, 14, 15, 18, 19, 21-25, 38, 43, 46 ---	1-5,7, 11,12, 15,18, 21-27
A	WO 93 15737 A (DANBIOSYST UK LTD) 19 August 1993  see the whole document --- -/--	1,8, 10-12, 15,17-20
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
25 August 1997	08.09.97	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Van Amsterdam, L	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/GB 97/00808

## C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 611 567 A (TEIJIN LTD) 24 August 1994 cited in the application see page 7, line 10 - page 8, line 34; examples; claims ---	1-5, 18, 21-27
P, X	WO 96 09814 A (ANDARIS LTD) 4 April 1996  see page 5, lines 25 - 35; page 9, lines 19-26; page 12, line 29 - page 13, line 9; claims 1-7, 10, 16-19 -----	1-5, 8, 11, 18, 21-27

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/GB 97/00808

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims: it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/GB 97/00808

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Remark : Although claims 21-23  
are directed to a method of treatment of  
the human/animal body , the search has been carried out and based on the  
alleged effects of the compound/composition.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Appl. No.

PCT/GB 97/00808

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9603978 A	15-02-96	AU 3185195 A	04-03-96
		CA 2197982 A	15-02-96
		EP 0773781 A	21-05-97
		FI 970867 A	08-04-97
		NO 971688 A	11-04-97
		NZ 290896 A	24-04-97
		PL 318898 A	21-07-97
WO 9315737 A	19-08-93	AU 3458093 A	03-09-93
		EP 0625044 A	23-11-94
		GB 2277682 A, B	09-11-94
		JP 7503481 T	13-04-95
		NO 942787 A	27-07-94
		US 5629011 A	13-05-97
EP 611567 A	24-08-94	AU 659328 B	11-05-95
		AU 4355593 A	04-01-94
		AU 660824 B	06-07-95
		AU 4355593 A	04-01-94
		CA 2115065 A	23-12-93
		CA 2115444 A	23-12-93
		EP 0606486 A	20-07-94
		WO 9325193 A	23-12-93
		WO 9325198 A	23-12-93
WO 9609814 A	04-04-96	US 5626871 A	06-05-97
		AU 3530295 A	19-04-96
		CA 2199954 A	04-04-96
		EP 0783298 A	16-07-97
		FI 971332 A	01-04-97
		NO 971438 A	26-03-97

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	キーワード (参考)
A 6 1 K	38/17	A 6 1 K	37/26
	38/21		37/30
	38/22		37/32
	38/23		37/66
	38/27		37/02
	38/28		37/50
	38/44		37/42
	47/36		37/36
(81)指定国	EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, L U, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, KE, LS, MW, S D, SZ, UG), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, G B, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, N O, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU		
(72)発明者	ピーター、ジェイムズ、ワッツ イギリス国ノッチングム、ウェスト、ブリ ッジフォード、ハイフィールド、ロード、 47、フラット、2		

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**